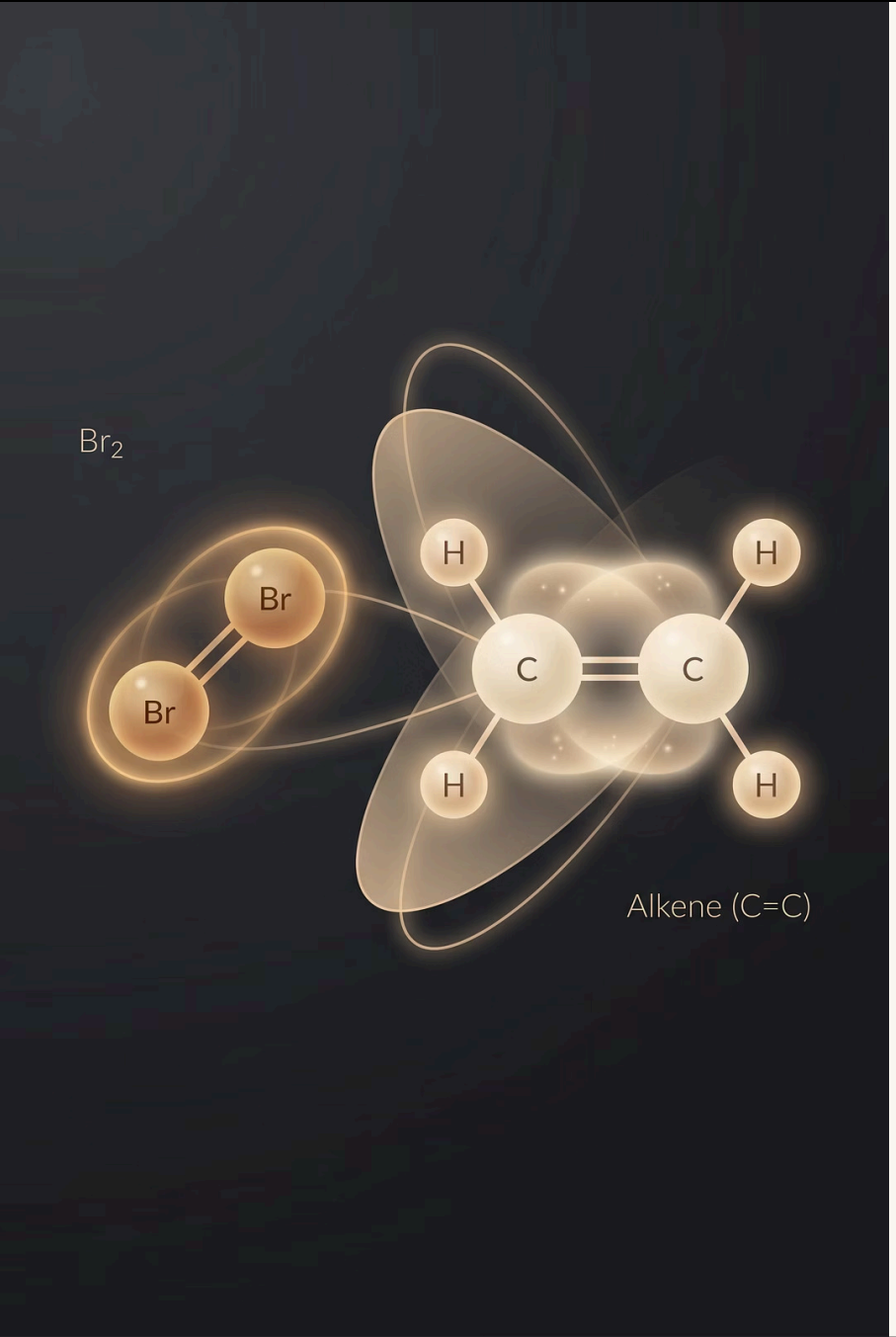
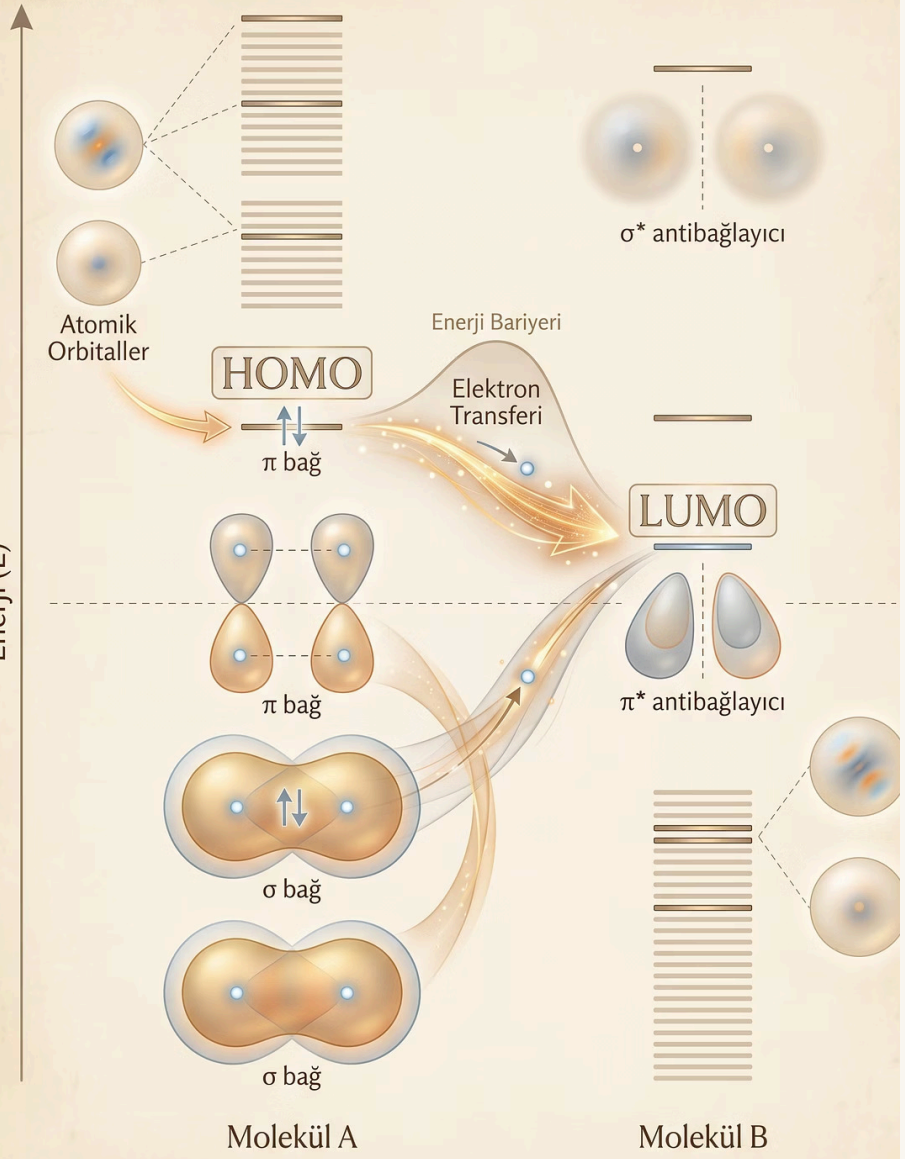


Halojen Katılması ve Halohidrin Oluşumu

Moleküler Koreografi, Enzimatik Hassasiyet ve Varoluşsal Okumalar

DERS SUNUMU

TERADİGMA



HOMO-LUMO Elektron Transfer Mekanizması

Elektrofilik Katılmanın Başlangıç Noktası: HOMO-LUMO Etkileşimi

Alkenlere halojen katılması, Moleküler Orbital Teorisi çerçevesinde tanımlanır:

Alken π-bağı → HOMO

En yüksek enerjili dolu orbital; elektron çiftini barındırır ve elektrofilik saldırıya açıktır.

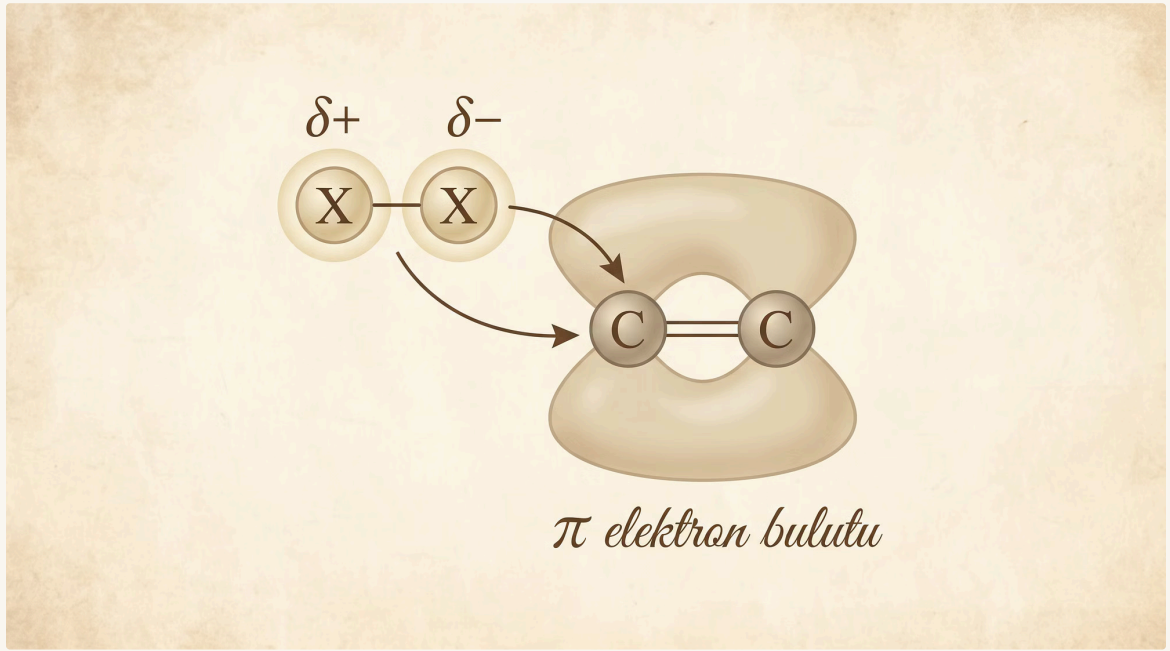
Halojen σ* orbitali → LUMO

En düşük enerjili boş orbital; elektron alıcısı konumundadır ve π-elektronlarını çeker.

Elektron Transferi

Reaksiyon, bu iki orbital arasındaki elektron transferiyle başlatılır; bağ kırılması ve yeni bağ oluşumu eş zamanlı gerçekleşir.

Polarizasyon: Reaksiyonun Tetikleyici Adımı



Alken, halojen molekülüne (X–X) yaklaştığında π-elektron bulutu bir **indüklenmiş dipol** oluşturur:

δ+ Uç

Alkene yakın halojen ucu kısmi pozitif yük kazanır

δ– Uç

Uzak halojen ucu kısmi negatif yük kazanır

Bağ Zayıflaması

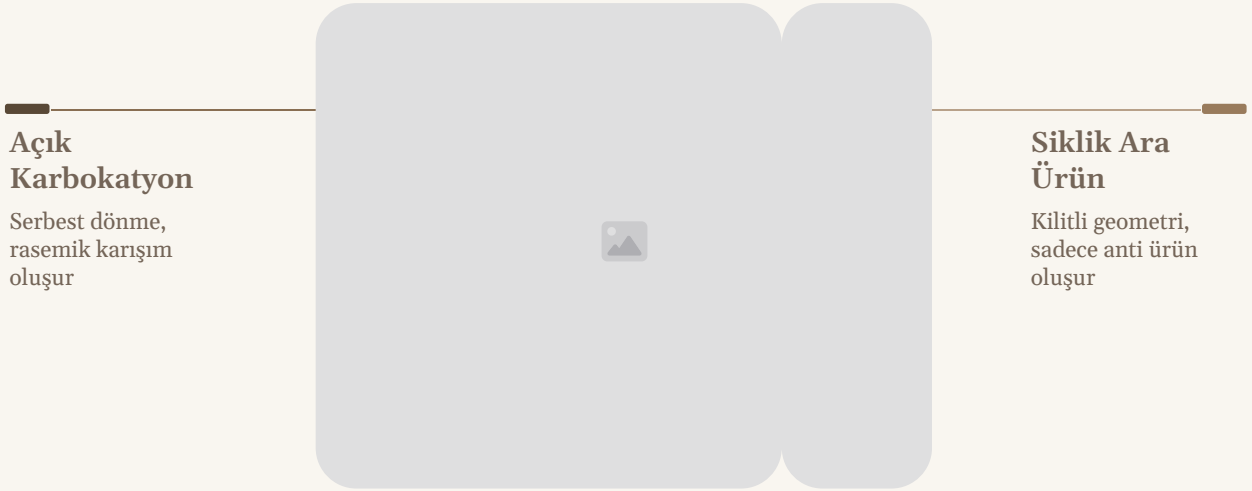
Kutuplanma halojen-halojen bağını kopmaya hazır hale getirir

Neden Açık Karbokatyon Değil?

Açık Karbokatyon Olsaydı

- C–C tek bağı etrafında serbest dönme gerçekleşirdi
- Hem syn hem anti katılma ürünleri (rasemik karışım) oluşurdu
- Stereokimyasal kontrol mümkün olmazdı

⚠ Deneysel veriler yalnızca **anti-katılma** ürünü gözlemlenmesini ortaya koyar — bu durum farklı bir ara ürünün varlığına işaret eder.



Açık Karbokatyon

Serbest dönme, rasemik karışım oluşur

Siklik Ara Ürün

Kilitli geometri, sadece anti ürün oluşur

Siklik Halonyum İyonu: Geometriyi Kilitleyen Ara Ürün

Halojen atomu, ortaklanmamış elektron çiftlerini kullanarak her iki karbon atomuyla eş zamanlı etkileşime girer:

Delokalize Yük

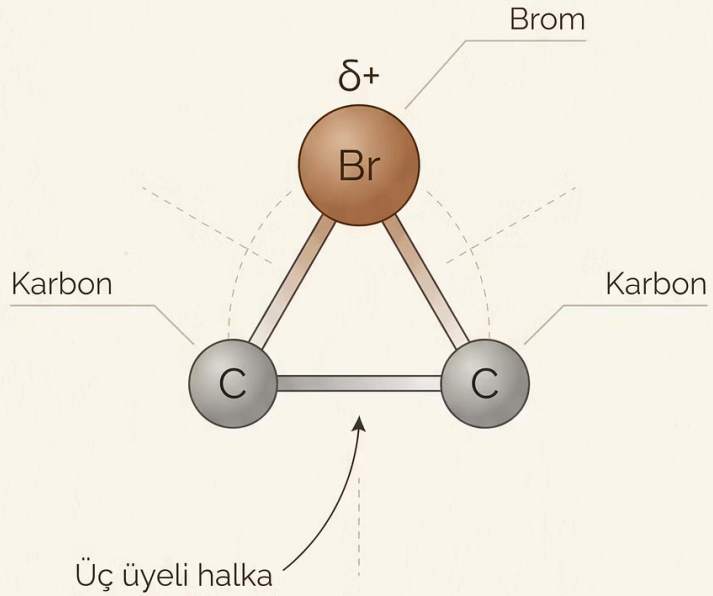
Pozitif yük tek karbonda değil, üç atom arasında (iki C + bir X) delokalize edilir

Geometrik Kilit

Üç üyeli gergin halka yapısı oluşur; serbest dönme engellenir

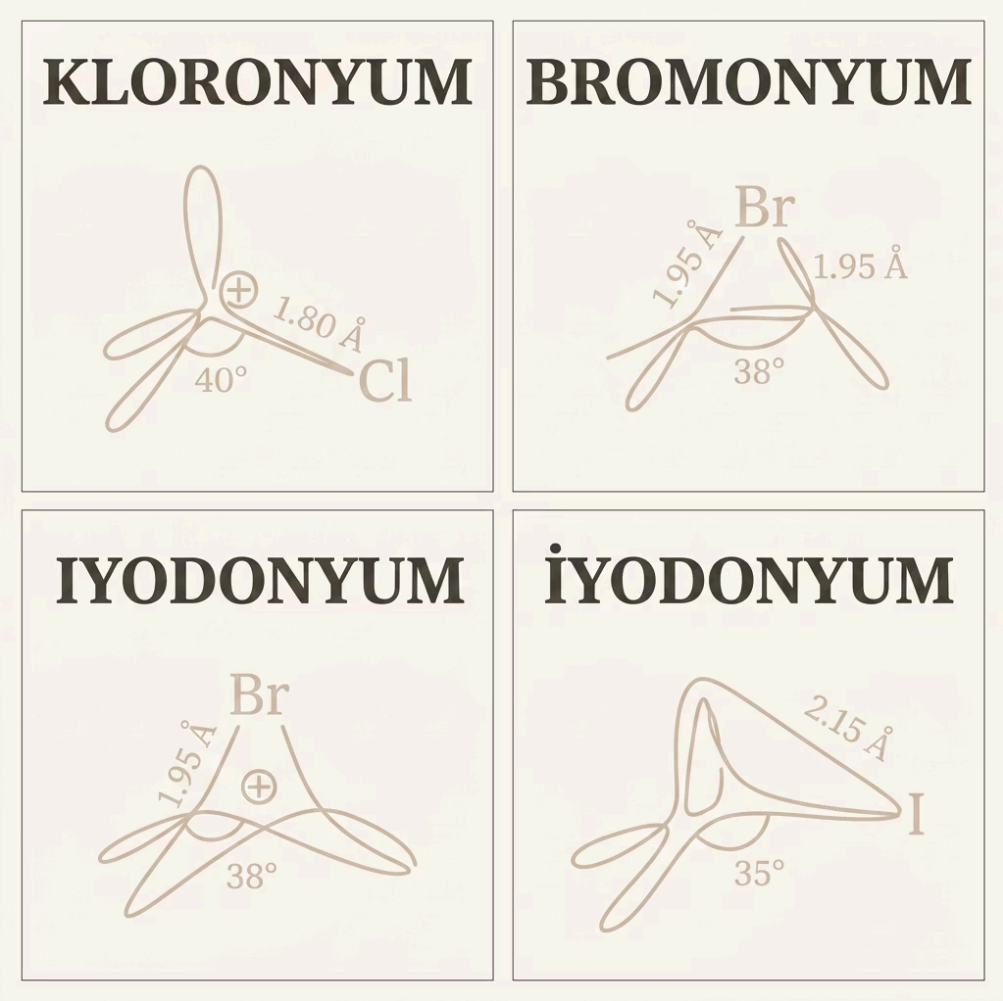
Deneysel Kanıt

DFT hesaplamaları ve X-ışını kristalografi çalışmaları bu ara ürünün gerçekten var olduğunu kanıtlamıştır



BROMONYUM İYON ARA ÜRÜNÜ

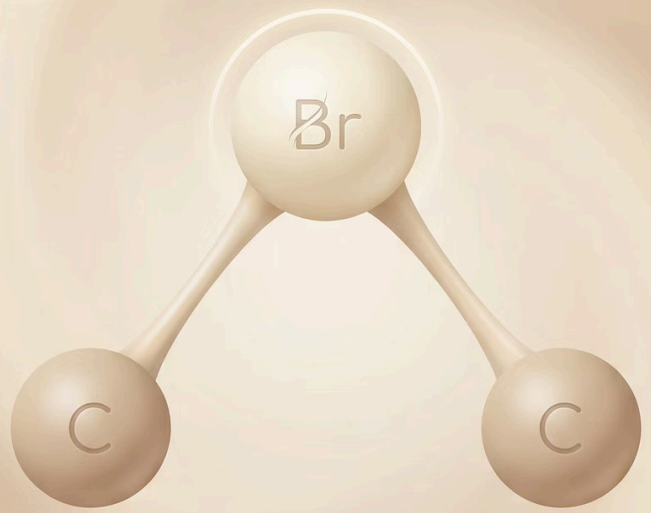
Halojen Türüne Göre Halonyum İyonu Karşılaştırması



Atom Çapı ve Seçicilik

Atom çapı arttıkça polarize olabilirlik artar ve stereoseçicilik güçlenir.

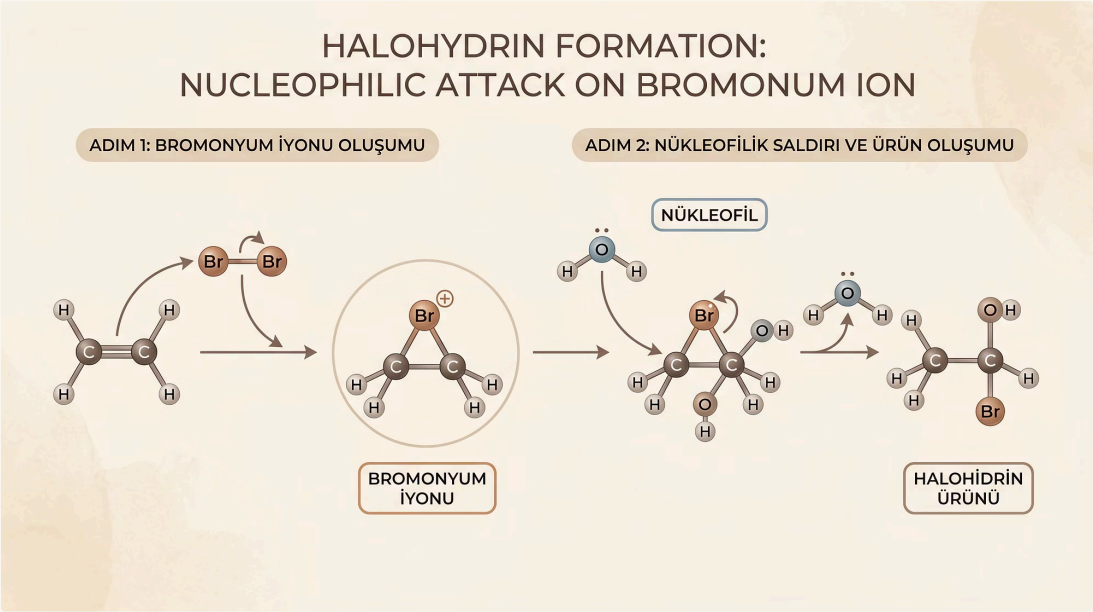
Halojen	C–X Bağı	Açı	Kararlılık
Kloronyum	~1.80 Å	~40°	Düşük
Bromonyum	~1.95 Å	~38°	Yüksek
İyodonyum	~2.15 Å	~35°	En yüksek



Cansız ve şuursuz brom atomunun, tam da bu kararlı köprüyü kurabilecek boyutta olması; atomik yarıçap, orbital enerjisi ve elektronegatifliğin birlikte bu geometriyi doğurması — maddeye içkin bir iradenin değil, madde üzerinde tasarım yetkisi olan bir iradenin işareti olarak okunabilir. Bromun atom çapı biraz farklı olsaydı, bu kararlı köprü kurulamayacak ve reaksiyon seçiciliğini yitirecekti.

TEFEKKÜR: ATOMİK BOYUTTA YERLEŞTİRİLMİŞ BİR DÜZEN

Halohidrin Oluşumu: Ortama Su Girince Senaryo Değişir



Halonyum iyonu oluştuktan sonra, ortamdaki nükleofilin türü ürünü belirler:

1

Vicinal Dihalojenür

Yalnızca halojenür iyonu (Br−, Cl−) varsa → vicinal dihalojenür oluşur

2

Halohidrin

Ortamda su (H_2O) veya alkol (ROH) bulunuyorsa → **halohidrin** oluşur

Su, çözücü olarak çok yüksek konsantrasyonda bulunduğu için halonyum iyonuna saldırma yarışını kazanır.

Regioseçicilik: Su Neden Kalabalık Karbona Saldırır?

Simetrik olmayan alkenlerde su, daha fazla sübstitüye edilmiş karbona saldırır:

1

Hiperkonjugasyon ve İndüktif Etki

Alkil grupları, o karbonda daha fazla kısmi pozitif yük (δ+) birikmesini sağlar

2

Zayıf C–X Bağı

Halojen ile bu karbon arasındaki bağ daha zayıf ve daha uzundur

3

Elektrostatik Yönelim

Su molekülü, elektrostatik çekim gereği en pozitif merkeze yönelir

Bu durum, **Markovnikov kuralının** modern orbital teorisiyle açıklanmış halidir.

Stereoelektronik Zorunluluk: Anti-Katılma

Halohidrinde halojen ve hidroksil grubu her zaman birbirine zıt taraflarda (anti) konumlanır — bu tesadüfi bir tercih değildir:

- Nükleofil, C–X bağının anti-bağ orbitali (σ*) ile en verimli örtüşmeyi sağlayacak rotadan yaklaşır
- Bu rota, halojen köprüsünün tam tersi yönüdür (arkadan saldırı)
- Saldırı, halonyum köprüsünü açar ve molekülün konfigürasyonunu tersine çevirir (Walden inversiyonu)

Kinetik ve Termodinamik Kontrol

Halohidrin oluşumu genellikle **kinetik kontrol** altında işler:

Hız Kontrolü

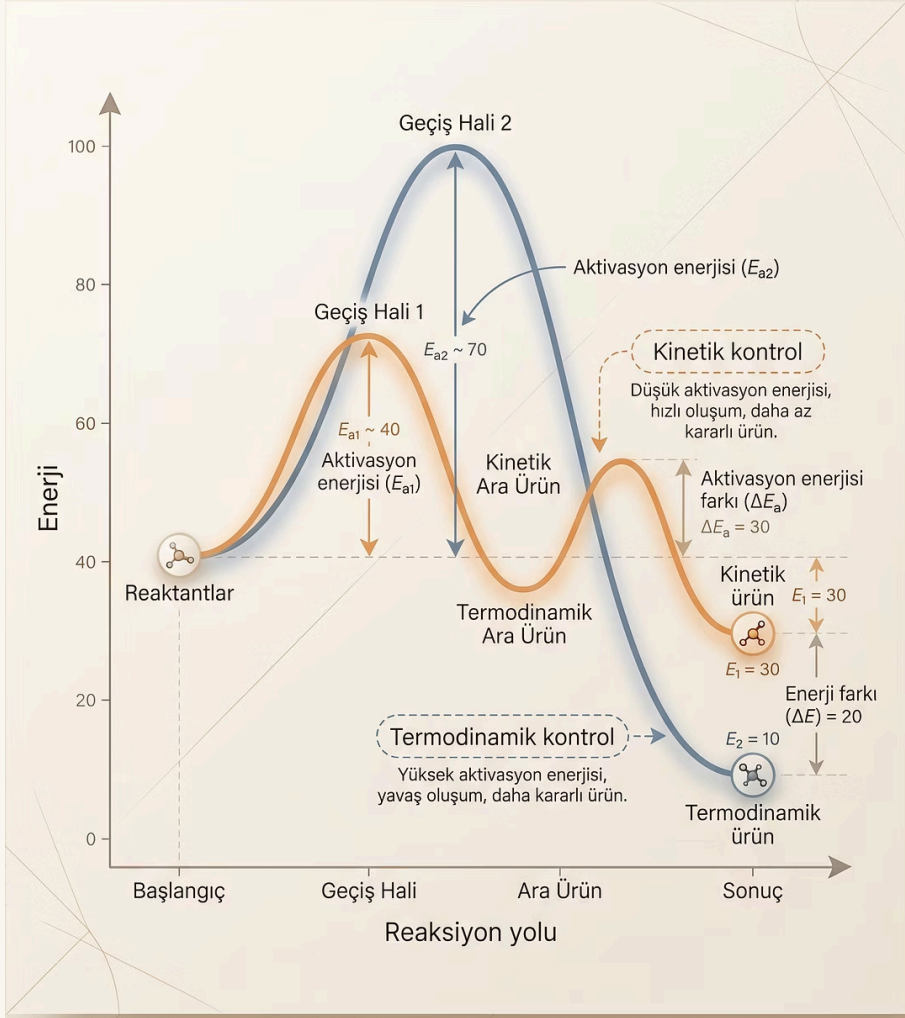
Halonyum iyonunun açılması, yeniden düzenlenmeye vakit kalmayacak kadar hızlıdır

DFT Verisi

Anti-saldırı ile syn-saldırı arasındaki aktivasyon enerjisi farkı ~1.7–5 kcal/mol anti lehine

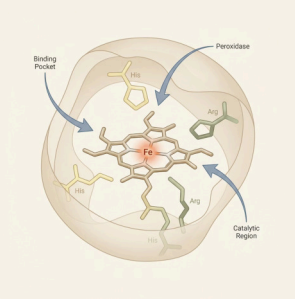
Termodinamik Kontrol

Yüksek sıcaklık veya tersinir koşullarda devreye girebilir; ürün dağılımı değişebilir



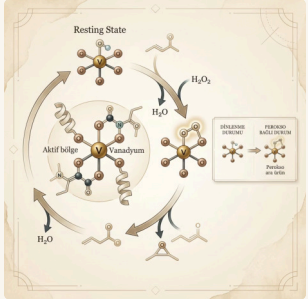
Biyolojik Halojenasyon: Beş Farklı Enzimatik Sistem

Fizyolojik koşullarda halojenasyon yapabilen halojenaz sınıfları:



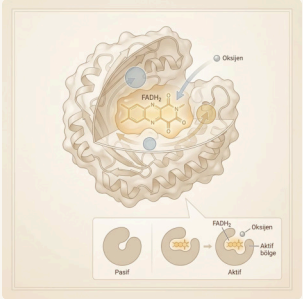
Hem-bağımlı Haloperoksidazlar

H_2O_2 kullanarak halojenür iyonlarını elektrofilik türlere yükseltger



Vanadyum-bağımlı Haloperoksidazlar

Perokso-vanadat kompleksi üzerinden elektrofilik halojen kaynağı üretir



Flavin-bağımlı Halojenazlar

$FADH_2$ ve O_2 kullanır; aktif türü substratın yalnızca belirli pozisyonuna yönlendirir

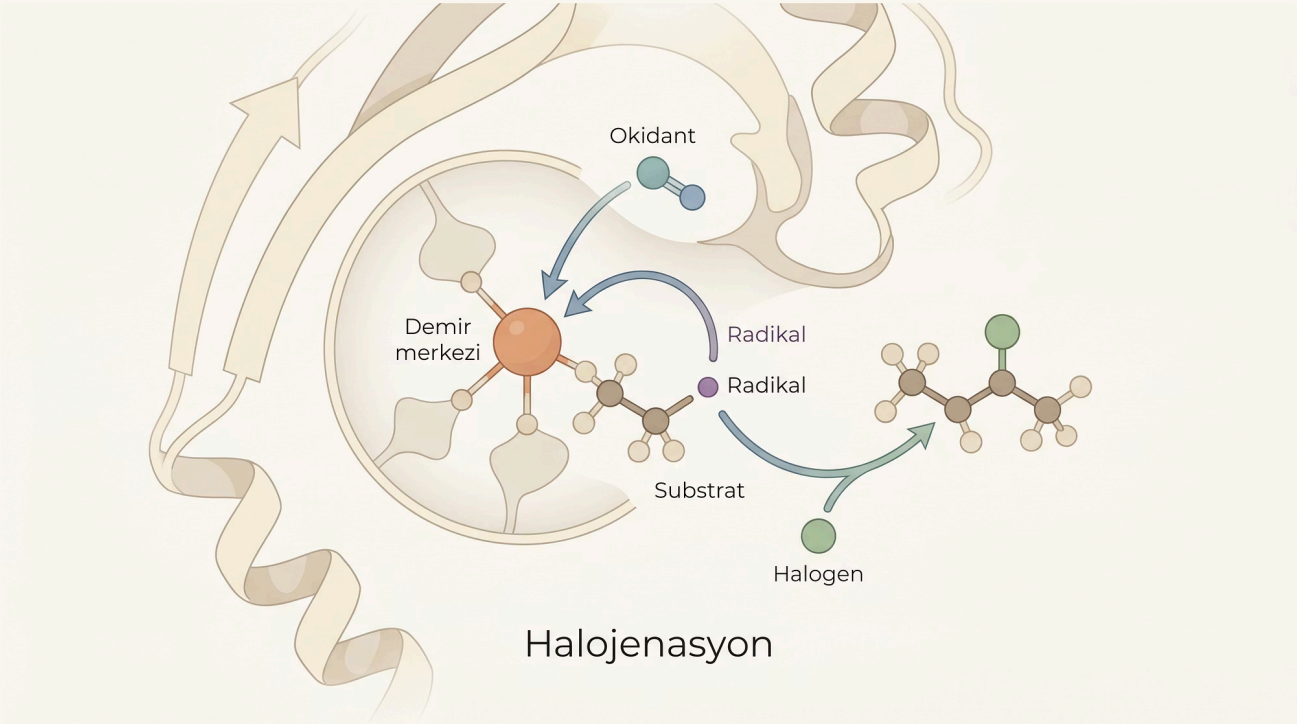
Halojenaz Sınıfları (devam)

Heme-dışı Demir Bağımlı Halojenazlar

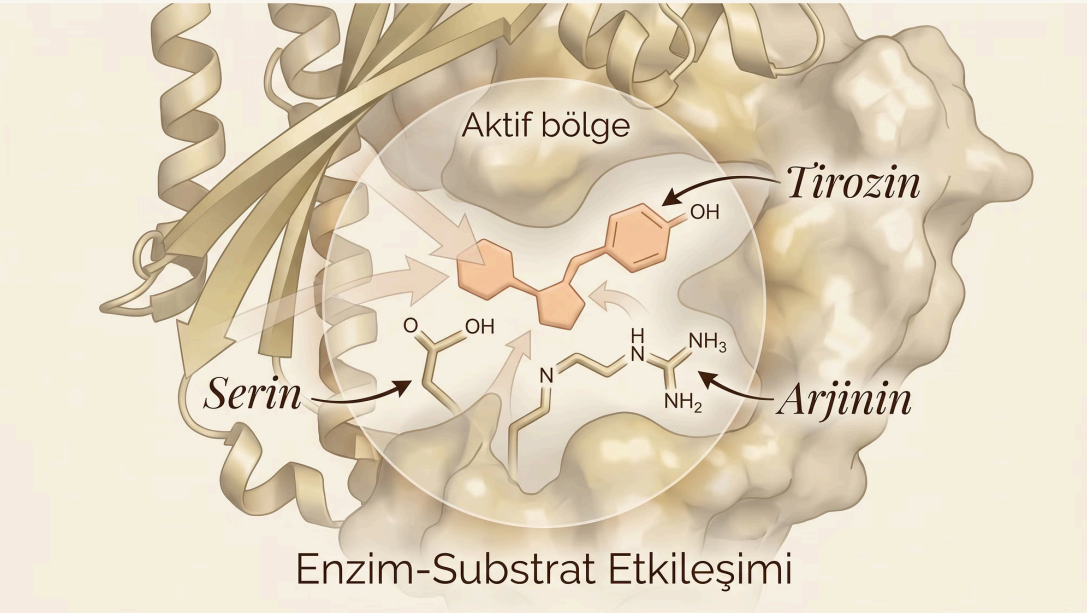
Aktive edilmemiş alifatik C–H bağlarında halojenasyon yapabilir; demir(IV)-okso ara ürünü ile radikal mekanizması izler. **SyrB2** bu sınıfın en iyi bilinen örneğidir.

Nükleofilik Halojenazlar

SAM substratındaki sülfonyum grubunu F– veya Cl– ile SN2 mekanizmasıyla yer değiştirir; florinazlar bu nadir gruba dahildir.



Halohidrin Dehalogenazlar (HHDH): Tersinir ve Çok Yönlü Biyokatalizörler



Enzim-Substrat Etkileşimi

HHDH enzimleri, dehalogenasyon ve epoksit halka açılması reaksiyonlarında çalışır:

Katalitik üçlü: **Serin–Tirozin–Arginin** (Ser–Tyr–Arg)

Tirozin

Substratın OH grubundan proton koparark oksijeni nükleofilik kılar

Serin

Substratı doğru konumda tutar; geometrik hassasiyeti sağlar

Arginin

Tirozinin pKa değerini düşürür ve geçiş halini stabilize eder

HHDH Reaksiyonunun Tersinirliği ve Endüstriyel Kullanımı

Reaksiyonun iki yönlü işleyişi, enzimin çok yönlülüğünü ortaya koyar:

Halohidrin → Epoksit

Halohidrin verildiğinde → intramoleküler saldırı ile epoksit oluşur

Epoksit → β-Sübstitüye Alkol

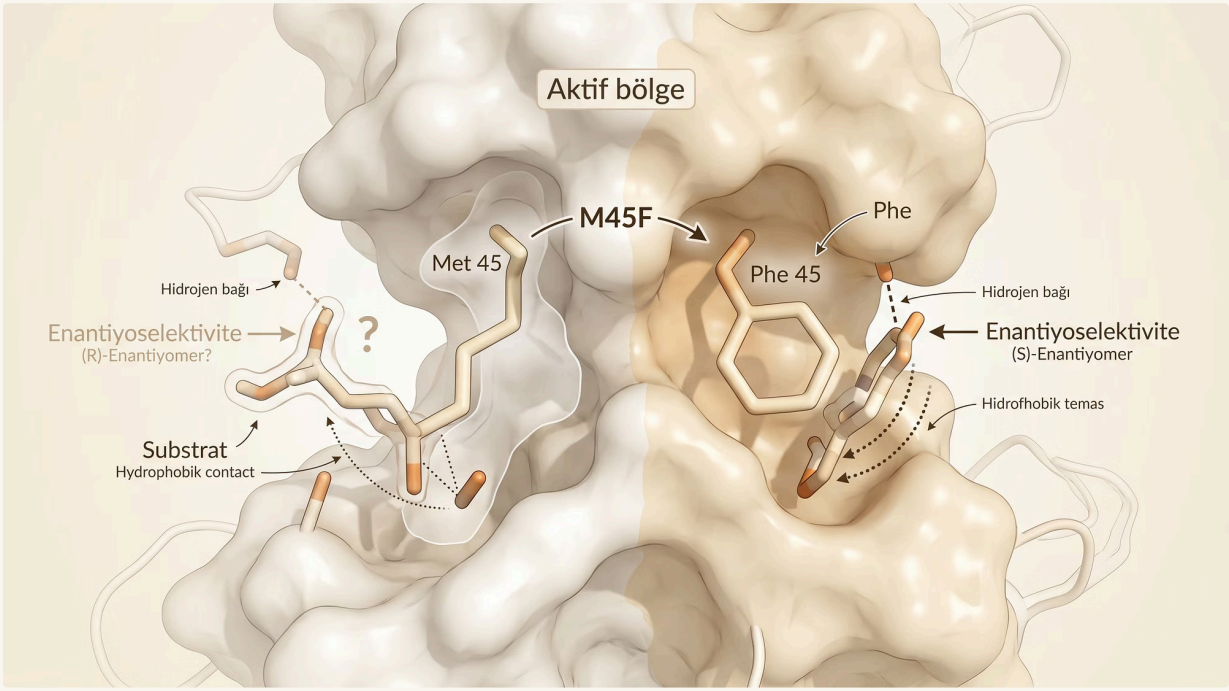
Epoksit + nükleofil (azid, siyanür, nitrit) verildiğinde → HHDH epoksit halkasını açarak β-sübstitüye alkol üretir

Bu çok yönlülük, HHDH'yi **kiral ilaç sentezinde** stratejik konuma taşır.

Protein Mühendisliği: Seçiciliğin Tasarlanması

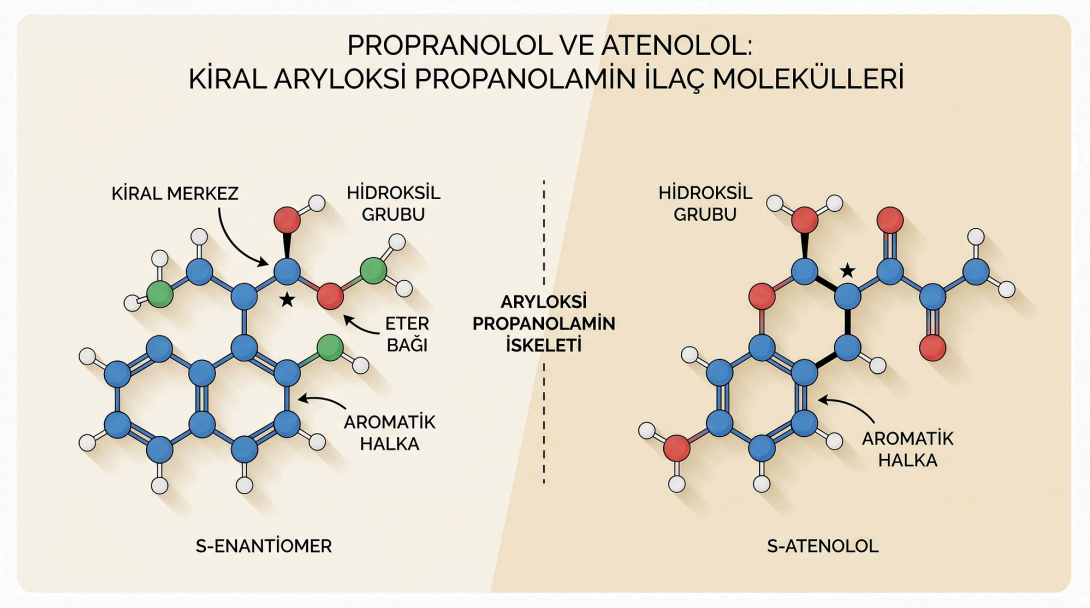
Doğal HHDH enzimleri her zaman endüstriyel düzeyde seçicilik göstermez; bu noktada amino asit değişiklikleri devreye girer:

- HheG enziminin 39–47. kalıntılar arasındaki döngüsünde yapılan **M45F** mutasyonu enantioseçiciliği dramatik biçimde artırmıştır
- Fenilalanin kalıntısı, substrat ile C–H···π etkileşimleri kurarak yalnızca (R)-enantiomerinin aktif bölgeye girmesine izin verir



> Enzim "seçici" değil; atomik düzeyde **"seçici kılınmış"** bir yapıya kavuşturulmuştur.

Beta-Blokerlerin Kiral Sentezi: Propranolol ve Atenolol



Propranolol ve Atenolol, **ariloksipropanolamin** iskeletine sahip kiral ilaç molekülleridir:

Biyolojik Aktivite

Yalnızca S-izomerinde bulunur; diğer izomer gereksiz metabolik yük veya yan etki oluşturabilir

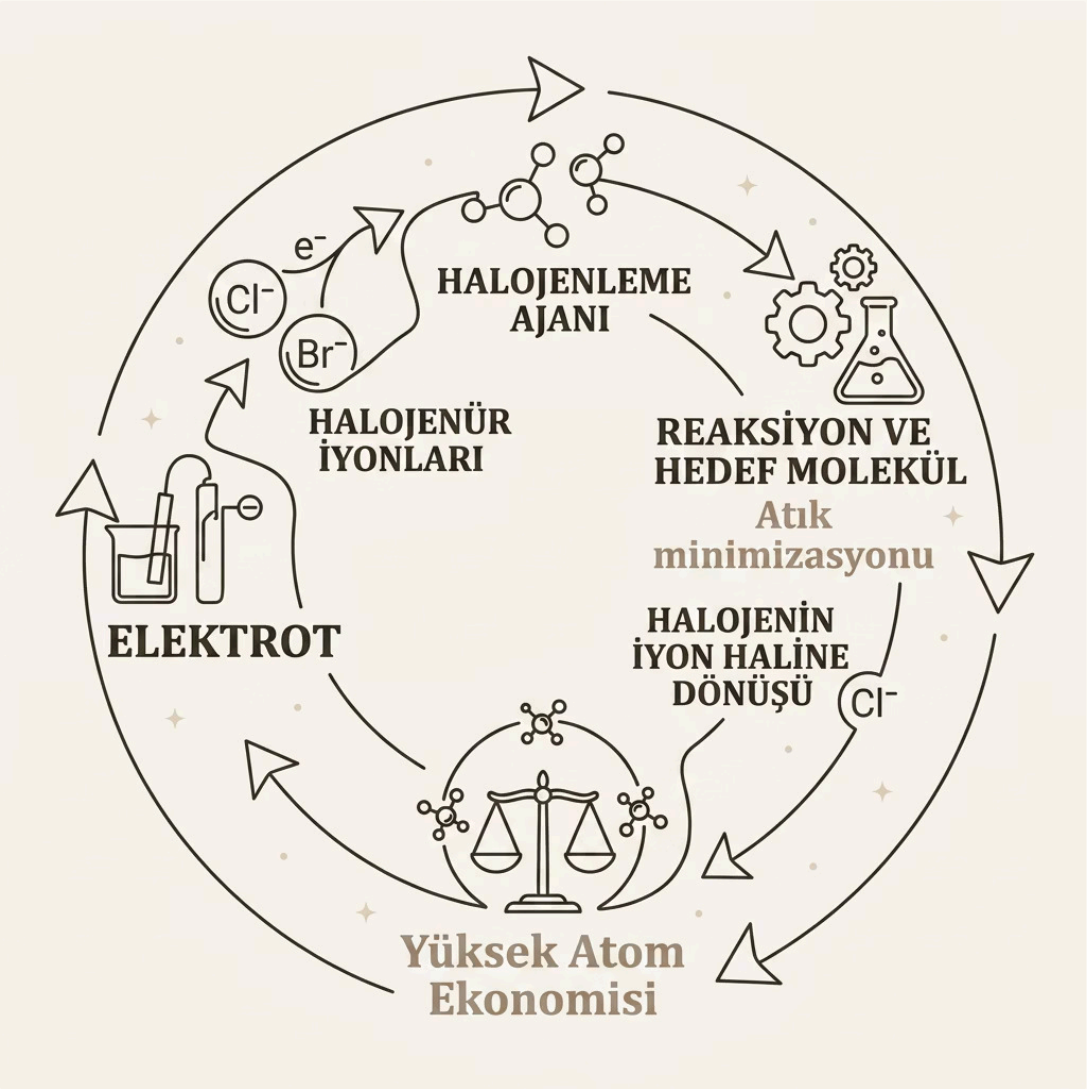
Geleneksel Yöntem

Kimyasal sentezler rasemik (50:50) karışım üretir; optik saflık düşüktür

Biyokatalitik Sentez

HHDH enzimleri ile %99 üzerinde optik saflık sağlanır

Yeşil Kimya: Elektrokimyasal Halojenasyon

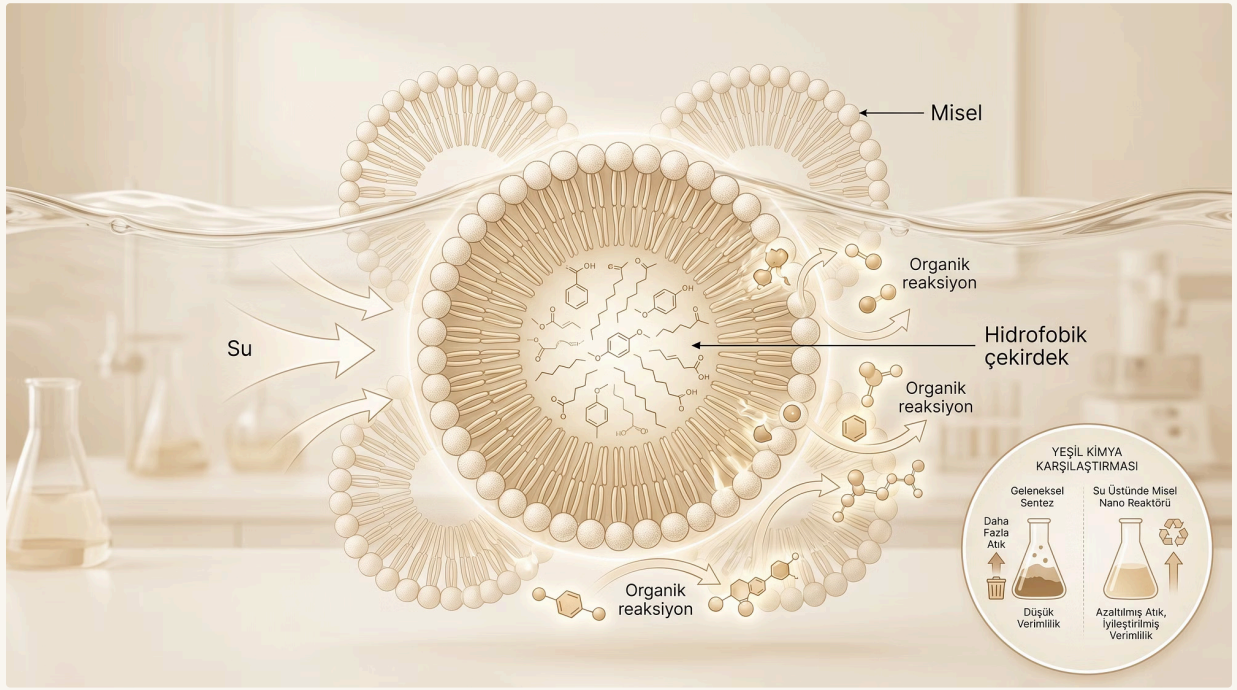


Elektrik akımını reaktif olarak kullanan yöntemler, toksik oksitleyici kimyasallara olan bağımlılığı ortadan kaldırır:

- Halojenür iyonları (Cl−, Br−), elektrotta kontrollü biçimde yükseltgenerek halojenleme ajanına dönüştürülür
- Reaksiyon tamamlandığında halojen tekrar iyon haline döner
- Bu "atom ekonomisi" yüksek döngü atık oluşumunu minimize eder

Toksik oksitleyici kimyasallara bağımlılık ortadan kalkar.

Yeşil Kimya: Çözücü Olarak Su



"Su Üzerinde" Reaksiyonlar

"Su üzerinde" (on-water) reaksiyonlar ve misel teknolojileri, suyun hidrofobik etkisinden yararlanır:

- Nanoreaktörler ve enzim taklidi sistemler kullanılarak su içinde yüksek verimli halohidrin sentezleri gerçekleştirilmektedir
- Toksik organik çözücülerin (diklorometan, karbon tetraklorür) kullanımı bu yaklaşımlarla azaltılabilir

Misel teknolojileri, hidrofobik reaktifleri su ortamında bir araya getirerek reaksiyon verimliliğini artırır.

Kavramsal Çerçeve: Reaksiyon Parametreleri ve İnce Ayar

Atomik Yarıçap

Brom ve iyot, siklik köprü kuracak ideal boyuttadır; element özellikleri spesifik yapıları oluşturmak üzere ayarlanmıştır

Orbital Enerjisi

HOMO–LUMO örtüşmesi reaksiyon bariyerini düşürür; matematiksel bir uyum ve kolaylık yasasına tabidir

Enzimatik Seçicilik

HHDH yalnızca (R)-enantiomeri işler; bu geometriyi veren bir tasarım iradesiyle açıklanır

Çözücü Etkisi

Elektronik yasalar, sterik engele rağmen regioseçici ürün oluşumunu zorunlu kılar

Enzimler: "Fail" Değil, "Görevli"

Biyokimya literatüründe enzimlere atfedilen "tanıma", "seçme", "karar verme" gibi ifadeler mecazi anlatımlardır:

Şuur Yoktur

Bir protein molekülünün şuuru veya iradesi yoktur

Geometrik Örtüşme

Enzimin seçiciliği, aktif bölgedeki amino asitlerin uzaydaki konumu ile substrat geometrisinin örtüşmesinden (Van der Waals, hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler) kaynaklanır

Asıl Fail

Bu örtüşmeyi mümkün kılan fiziksel yasalar ve enzimatik mimari, enzimin kendisine değil; onu o şekilde inşa eden tasarım iradesine aittir

Sentez: Fenomenden Hakikate

Halojen katılması ve halohidrin oluşumu, birbirine bağlı bir düzenin katmanlarını gözler önüne serer:

Endüstriyel Düzey

%99+ optik saflıkta kiral ilaç sentezi

Biyolojik Düzey

Beş farklı mekanizmayla çalışan halojenazlar ve HHDH'nin tersinir katalizi

Kuantum Düzeyi

HOMO–LUMO örtüşmesi ve halonyum iyonunun geometrik kilidi

Atomlar görevin birer taşıyıcısıdır; fiilin failsiz olamayacağı gerçeği, bu hassas işleyişin arkasındaki asıl **Müessir'e** işaret eder.